



Expérience de vraie vie d'un traitement par ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique : analyse d'une cohorte mono-centrique

Constance Moulinier

► To cite this version:

Constance Moulinier. Expérience de vraie vie d'un traitement par ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique : analyse d'une cohorte mono-centrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03332295

HAL Id: dumas-03332295

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03332295v1>

Submitted on 2 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Constance MOULINIER

Le 8 décembre 2020

TITRE

**Expérience de vraie vie d'un traitement par ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique ;
analyse d'une cohorte mono-centrique**

Directrice de thèse : Dr TCHERNONOG Emmanuelle

JURY

Président

Monsieur le Professeur CARTRON Guillaume

Assesseurs

Monsieur le Docteur HERBAUX Charles

Madame le Docteur CACHEUX Valère

Madame le Docteur TCHERNONOG Emmanuelle

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Constance MOULINIER

Le 8 décembre 2020

TITRE

**Expérience de vraie vie d'un traitement par ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique ;
analyse d'une cohorte mono-centrique**

Directrice de thèse : Dr TCHERNONOG Emmanuelle

JURY

Président

Monsieur le Professeur CARTRON Guillaume

Assesseurs

Monsieur le Docteur HERBAUX Charles

Madame le Docteur CACHEUX Valère

Madame le Docteur TCHERNONOG Emmanuelle

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard

HERISSON Christian

JABER Samir

JEANDEL Claude

JONQUET Olivier

JORGENSEN Christian

KOTZKI Pierre Olivier

LABAUGE Pierre

LARREY Dominique

LEFRANT Jean-Yves

LUMBROSO Serge

MARTY-ANE Charles

MERCIER Jacques

MESSNER Patrick

MONDAIN Michel

MORIN Denis

PAGEAUX Georges-Philippe

PUJOL Pascal

QUERE Isabelle

RENARD Eric

REYNES Jacques

RIPART Jacques

ROUANET Philippe

SOTTO Albert

TAOUREL Patrice

VANDE PERRE Philippe

YCHOU Marc

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Médecine physique et de réadaptation

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,
médecine générale, addictologie

Médecine intensive-réanimation

Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

Biophysique et médecine nucléaire

Neurologie

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Biochimie et Biologie moléculaire

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Physiologie

Cardiologie

Oto-rhino-laryngologie

Pédiatrie

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Biologie cellulaire

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine
vasculaire)

Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie
médicale

Maladies infectieuses, maladies tropicales

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Cancérologie ; radiothérapie

Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Radiologie et imagerie médicale

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Cancérologie ; radiothérapie



PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophtalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal

Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence

Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin

Oto-rhino-laryngologie

LE QUINTREC DONNETTE Moglie

Néphrologie

LETOUZEY Vincent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LONJON Nicolas

Neurochirurgie

LOPEZ CASTROMAN Jorge

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric

Rhumatologie

MAURY Philippe

Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid

Radiologie et imagerie médicale

MORANNE Olivier

Néphrologie

MURA Thibault

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NAGOT Nicolas

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

PANARO Fabrizio

Chirurgie viscérale et digestive

PARIS Françoise

Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc

Cardiologie

PELLESTOR Franck

Histologie, embryologie et cytogénétique

PEREZ MARTIN Antonia

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

POUDEROUX Philippe

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie

Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François

Pédiatrie

ROGER Pascal

Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François

Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François

Cardiologie

SEBBANE Mustapha

Médecine d'urgence

SIRVENT Nicolas

Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme

Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre

Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane

Nutrition

THOUVENOT Éric

Neurologie

THURET Rodolphe

Urologie

VENAIL Frédéric

Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max

Ophtalmologie

VINCENT Denis

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,
 médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry

Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne

Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric

Pédiatrie

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;
 addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytopathologie

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Au président du jury : Pr CARTRON Guillaume

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Veillez bien trouver ici le témoignage sincère de ma gratitude et de mon profond respect.

Au premier assesseur : Dr HERBAUX Charles

Tu m'as fait la joie d'accepter de juger ce travail. Tu trouveras ici l'expression de ma reconnaissance et de mon dévouement.

(Et un peu plus personnellement tout de même...)

Du petit cardigan en laine à la panoplie Mont Blanc pour griffonner de mystérieuses notes dans un certain carnet noir, l'ensemble fait de toi Charles un papi (roux) si attendrissant...

Sans oublier le porte clé mitochondrie ou la montre *high-tech gravity*...

Beaucoup d'autres détails ont dû m'échapper pour continuer à te taquiner perpétuellement ...

Certes, tu as la maîtrise de la biblio du lymphoïde mais également, et à ma grande surprise, celle des manettes du baby-foot ! Il aura fallu que je passe par un 6-0 dès notre premier jour de match pour le comprendre très vite...

Merci d'avoir été ce guide musical si personnel pour me faire totalement adhérer à ta folie Radiohead !

Et puis aussi et surtout, grâce à toi, l'écoute de *The Suburbs* ou de *Antidotes* ne sera plus jamais la même...

Au second assesseur : Dr CACHEUX Valère

Tu m'as fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Merci de m'avoir donné accès à ta base de cytogénétique/NGS « ultra-codée », mais un peu archaïque tout de même (!), le temps d'un après-midi d'hiver ! C'était mon début de recueil de patients... J'en avais trouvé genre 18, j'étais aux anges !

A ma directrice de thèse : Dr TCHERNONOG Emmanuelle

Merci à toi chère Manu d'avoir tout simplement accepté d'encadrer ma thèse.

Avec ton aide si précieuse, ta gentillesse et ta grande disponibilité, je n'ai pas trouvé si pénible que cela au final de faire ce genre d'exercice de « rédaction de thèse » ! Bon, à vrai dire, je n'irai quand même pas jusqu'à déclarer que je referai volontiers l'expérience (surtout la discussion) ...

A chaque entretien dans ton bureau (enfin, quand tu n'avais pas égaré tes clés...), l'ambiance était agréable (« Tu veux un petit café non ? Regarde, j'ai plein de dosettes différentes ! »), tes explications étaient constamment claires et précises, j'ai passé chaque étape de rédaction avec une si grande sérénité ! Tu avais toujours le talent de me trouver un petit article tout sympa de « *real-world experience* » (« Regarde Constance sur quoi je suis tombée... Pile poil pour le sujet de la thèse ! »)

Et aussi et surtout, j'ai eu presque tout le temps droit à cette petite phrase collector « Oh, pauvre monsieur T, il était tellement gentil quand il venait à ma consultation, il faisait un petit peu philosophe-clochard, et il voulait en plus draguer les infirmières du 1238, mais bon... Tu t'en rappelles Constance que c'est toi qui l'as envoyé en réa un vendredi soir sur ta garde au moment où il faisait son Richter ? »

Merci encore & encore !!

A ma famille

Mes parents : Merci pour le soutien et l'attention que vous m'avez apportés depuis ma naissance ! Merci de m'avoir rendue curieuse de tout ce qui pouvait élargir mon imaginaire et d'apprécier ce que les grands cinéastes ou musiciens savent faire (même si c'est difficile de tout comprendre de *Vertigo* quand on a 8 ans !)

Ma tante : Bravo à toi de m'avoir presque fait porter la toque de chef pâtissier ! Et oui, nous sommes d'accord *L'aventure de madame Muir* est un des plus beaux films au monde !

Mon cousin : A tous ces étés mémorables à revoir l'intégralité de la saison de Manchester United ou visionner le coffret VHS des Girondins champions de Ligue 1 1999 ! Inégalable !

Ma grand-mère maternelle : On garde le cap à plus de 90 ans ! Quelle classe ! Merci pour tes encouragements permanents !

Ma grand-mère paternelle : *Cabezota* tu me disais tout le temps... A croire que cette obstination m'a permis d'arriver jusqu'ici... Tu avais vu juste !

A mon « top amitié » rencontré durant ces cinq années d'internat

Cédric : « J'ai une connaissance de fac qui commence son internat de cardio à Semur-en-Auxois... Tu connais ? » « Bah oui, c'est là d'où j viens » répondis-tu si gaiement en ce jour de novembre 2015, à l'aube de nos premières heures d'internes au CH de Perpignan. Cette question posée de manière si condescendante (mais quel est ce bled bourguignon ?) aurait pu rendre notre relation professionnelle peu agréable... Mais en plus d'avoir été le meilleur co-interne de ces cinq années de labeur - médaille d'or aux JO ! - tu es très certainement la plus belle histoire d'amitié que j'ai connue. Ma liste de remerciements serait bien trop ennuyeuse si je devais compter toutes les occasions passées ensemble... Mais allons-y quand même ; Bourgogne, Ardèche, Cévennes, club œnologique, randonnées héraultaises, dîners, fous rires (le célèbre jambon claqué, les imitations « UARP like » ou encore la fameuse voix de la fête foraine - certes, je suis bon public !). Situations pour lesquelles je ne trouverai certainement jamais d'égal...

Camille : Même si tu es d'une certaine manière indissociable de Cédric, tu mérites à part entière ton paragraphe *Camionnette* !! Tu es un peu une sorte d'*Edward aux mains d'argent* à tricoter avec autant de talent tous les animaux de l'arche de Noé (Y avait-il autant de chouettes dans son bateau ? Je ne sais plus tiens...) ou à nous sortir une toge haute couture copie conforme avec celle de la fac de Montpellier ! Ravie de m'être occupée de tes plants de tomate et de tes herbes provençales, et merci pour tous ces dîners confectionnés avec le si impressionnant *Thermomix* !

Louis-Marie : Un mélange optimal de savoir néphrologique et d'histoire slave ? En effet, c'est possible ! N'est-il pas merveilleux que d'apprendre à poser un cathéter de Canaud tout en étant incollable sur la révolution bolchévique ? (Quoique des lacunes aient dû s'instaurer depuis...) Une rencontre haute en amitié et en conversations qui n'a fait que renforcer ma volonté d'implication professionnelle et mon désir perpétuel d'éclectisme. Tu m'as encouragée à lire Andreï Makine ; je t'ai fait découvrir *Oblomov* ! Bonne route à toi au pays manceau, et beaucoup de pensées encore et toujours pour ton si beau trio féminin- Oksana, Eléonore & Elisabeth !

Julien : Très cher, nous avons pris tout au long de cet internat l'habitude de communiquer à la manière « Louis XIV », je ne verrais pas pourquoi j'arrêteraï ces si belles manières au moment des remerciements ! De l'humour de Gérémy Credeville (ou de Constance !) dans vos terres vauclusiennes lors du non moins célèbre festival d'Avignon ou de l'art d'échapper à la civilisation en pleine Margeride, tout en passant par notre enthousiasme pour les documentaires *Arte*, je n'ai que de bons souvenirs en votre compagnie ! Comme quoi, néphrons et globules font parfois bon ménage !!

Amadou : Un point équidistant de la Roumanie, du Mali et de la France (d'ailleurs, où pourrait-il bien se situer ?) et voilà le début de mon « anamnèse » sur ta vie autour d'un café à l'internat de Saint Eloi ! Depuis, beaucoup de sujets de discussions explorés entre deux parties de baby-foot (et quelles parties ! ...) ou après une séance de cinéma (jeune fille parisienne paumée ou super héros français au contact de l'eau...) Pas de distingo de situation professionnelle ce qui a certainement nourri cette relation si « atypique » et surtout si amicale... Mais attention à ne pas dépasser « l'heure constancienne », sinon on se retrouve très vite à ne plus avoir d'interlocuteur ! Bon bref... Et si je devais résumer tout ceci en deux mots ? « Yes man !!! » (definitely !)

Manu : D'un bureau d'interne voisin du tien au MIMMO, entendre du Van Morrison ou les Talkings Heads, cela suffisait pour penser que tu étais un bon gars ! Et d'ailleurs, ce n'est pas pour rien que je t'ai décerné la médaille d'argent du meilleur co-interne ! (Et oui, difficile de détrôner Mercuzot...) Manu, roi de la grimpe ou meilleur goal au monde pour tes tirs au baby-foot (il y a du bon d'être gaucher parfois !), tu auras adouci les moments difficiles de ce stage. A défaut d'aller jusqu'en Abyssinie, je te souhaite bon vent dans tes escapades avec ta smala 100% féminine !

Sophie : Deux jeunes filles prescrivant en un tour de main une cure de chimiothérapie ne pouvaient que bien s'entendre ! Du Mont Aigoual enneigé au duché d'Uzès fortement ensoleillé, de Romain Gary à Sarah Marquis, on essaie à chaque fois d'être polyvalente (bien que le confinement a mis son grain de sel dans nos explorations culturelles). Tu auras même réussi à me faire inscrire sur Instagram, à « follower » et à poster ! Sans oublier Lilo, sans lequel les sorties n'attireraient pas autant de foule adepte de sa petite bouille... Comme quoi, le succès réside peut-être dans la compagnie canine. Ton oreille si attentive et ton optimisme permanent me seront toujours d'un très grand réconfort.

A l'équipe d'hématologie (bien évidemment)

Les anciens internes actuellement « chefs » ou presque : Sylvain, Eve, Jean-Baptiste, Alexandre, Hatice, Julie (qui m'a semée malgré elle aux Arceaux... Tes jambes sont définitivement trop grandes !) Mention spéciale à Ludo (& R) : merci infiniment pour ces foutues stats pour lesquelles il suffisait apparemment d'un « clic » ! (Et aussi pour ta disponibilité permanente et ton efficacité). *Get Out* ne m'aura pas laissée indifférente *by the way* !

Les internes encore internes : Léa, Camille, Antoine (enfin futur anesth réa maintenant !) Pauline

Jérémy : mon tout premier des chefs pour une belle entrée en spécialité ! En espérant que tu puisses toujours surfer et longtemps la meilleure vague possible !

Franciane : les bonbons et les stylos, une mine d'or !

Patrice : l'hématologue, le néphrologue, l'interniste... Et le réanimateur non ?

Laure et ses petites photos des Alpes qui évadent le temps d'un lundi matin de consultation !
Ou encore ses brochures si bien découpées au ciseau des critiques ciné de l'Utopia !

Robert, l'infatigable cycliste pour lequel aucun « col » ne l'effraie... Pas même son col du fémur !

Philippe pour son aide à la consultation mais surtout pour toutes ses ordonnances pré remplies sur Excel !

Tarik en vélo avec France Culture plein pot

Salah ou comment faire des carottes de BOM de 10 cm ?

Les infirmières, aides-soignantes et ASH du 1238, 1461, 1462 et 1463 (cela fait très numéro de file d'attente à la CPAM... mais au moins tout le monde se reconnaît !)

Les secrétaires : Laetitia en moto, Laure et ses posters de voyage, Christel, Corinne, Manon, « Domi & Véro » le duo 100% allo !

Sabrina et Angélique, les deux piliers de l'accueil

Caroline, Damien, Christine et vos mails hebdo des comités pré greffe !

Mention spéciale à mes co-internes 2019-2020 : Bilal et son droit absolu (ça va les amis ?), Rafik et la passion Messi (eh oui, je sais qui c'est maintenant Riyad Mahrez !), Amel et ses discours sans fin (et même sans début !), Volana et son téléphone en contact permanent avec toute la Malgachie, Ons et ses petits fruits secs dans ses petites boîtes, Nicolas et son flegme belge, Ahmed et ses stylos multi couleurs *from Emirats*, Soufyan et son van Mercedes tout droit venu de Rodez, Camille alias « Poch Poch » et ses petits plats cuisinés dans sa petite poche en tissu, Marie-Astrid (ou madame la gastro-entérologue ?), Manu le normand (l'Orne, département 61, chef-lieu Alençon non ?)

Et les perpignanais : Laurence, Caroline, Fabienne, Alexandre, Virginie, Sara

A mes collègues de stages croisés sur la route des cinq ans

Guillaume, alias Paddy ou Big Nigga... Mon premier professeur de baby-foot (et l'unique non ?) avec lequel je chille « as fucked » sur du Anderson. Paak ou du FKJ ! Inimitable !

A l'équipe du labo d'hématologie : Laure, Chloé, Emilie, Sophie, Neila, Martin, Marion, Christine, Delphine, Isabelle. Aux techniciens: les courbes de calibration me manquent dites donc !

A l'équipe du MIMMO : Riedel, ses trois côtes de bœuf quotidiennes et son épitaphe mythique « La maladie des IgG 4 ? Cette grande nébuleuse ... », Marion, Alexandre et la BO d'*Amadeus*, Radjiv et sa combinaison parfaite entre professionnalisme et éclectisme, Sébastien et sa dance déhanchée nocturne (et son rire hors norme !), Sophie qui n'a jamais réussi à me *riveriser* ! Mention spéciale à Olivier, le cadre le plus cool du monde !

A l'équipe du MIT : Guibert et la médaille de bronze du meilleur co-interne (et oui, elle est pour toi mon gars !), Cécile et la montagne (livre à paraître à la rentrée littéraire 2021), Machouche et la perfection du baby, Suzon trois rivières, Marielle & Marlène (attention, ne mélangeons pas les lettres !), Jeanne et l'aventure en mer, Thibault et la maîtrise du routage des avis MIT, Ridvan le marchand d'histoires venu d'Auvergne, et Clotilde (j'espère qu'elle pousse la ciboulette à Perpignan ?)

A l'équipe de réanimation médicale : El señor Mas, Benjamin Bourdon tout simplement, Quentin et le PSG, Hamza le magouilleur du 59, Gauthier et la passion rugby, Tayma, Juliette, Sara et tous les chefs (maman Valérie !)

En aparté

Laurène & Aurélien : Laurène qui était l'ancienne co-interne de Cédric en médecine interne à Béziers et qui n'est autre que la femme d'Aurélien, ancien interne du DAR B avec qui je jouais au baby dans ma tenue violette « Colombière like ». Le monde est p'tit quand même !

Laura & Emilien : pour les WE et les vacances d'été avec toute l'équipe de S'mur !

A mon passé parisien

Aurore : comme quoi, ça vaut parfois le coup de suivre des gens dans le métro ! La preuve : des vacances bretonnes à chanter Patrick Fiori en passant par le concert de Foals à l'Olympia ou par

nos discussions à refaire le monde (et les mecs) à l'Indiana de Gambetta, il y a de quoi raconter concernant notre amitié depuis le CE2 dans une certaine rue Amelot...

Viviane, Claire : merci pour votre volonté collective et infallible à continuellement prendre de mes nouvelles quelque soient les circonstances !

-Viviane : les sous colles en D4, les vacances dans les Côtes d'Armor, nos balades « dans des petits quartiers où l'on va voir des petites maisons » à Paris, nos fous rires...

-Claire : nos dîners du samedi (« On va aux Ours non ? C'est tellement bien le XXème ! »), nos discussions culturelles, tes spectacles de danse de fin d'année...

Maëlys : la fan absolue de Mr Darcy non ? A nos bons souvenirs de collège, lycée et faculté à Paris VI !

La vie, c'est comme une dent
D'abord on y a pas pensé
On s'est contenté de mâcher
Et puis ça se gâte soudain
Ça vous fait mal, et on y tient
Et on la soigne et les soucis
Et pour qu'on soit vraiment guéri
Il faut vous l'arracher, la vie

Boris Vian

SOMMAIRE

1-INTRODUCTION GENERALE	27
2-PATIENTS ET METHODES.....	30
2.1 Schéma de l'étude	30
2.2 Données collectées.....	30
2.3 Analyses statistiques	31
3-RESULTATS	32
3.1 Caractéristiques cliniques.....	32
3.2 Caractéristiques cytogénétiques	32
3.3 Indication du traitement par ibrutinib et ligne de traitement	32
3.4 Réponse hématologique et survies	33
3.5 Evènements indésirables liés au traitement par ibrutinib.....	34
3.6 Adaptation de la posologie de l'ibrutinib	35
4-DISCUSSION.....	36
6-BIBLIOGRAPHIE	41
7-ANNEXES	46
8-SERMENT.....	59

1-INTRODUCTION GENERALE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine, ganglionnaire, constituée de lymphocytes matures de petite taille, présentant une chromatine mottée avec un rapport nucléocytoplasmique élevé, de phénotype B CD5+, selon la classification OMS 2016. De nombreuses « ombres de Gumprecht » sont quasiment constamment visualisées, témoin de la lyse cellulaire. Elle est la pathologie hématologique maligne la plus fréquente dans le monde occidental avec une moyenne d'âge au diagnostic de 72 ans. Son évolution est chronique et la maladie restait, jusqu'à l'arrivée des nouvelles thérapies, incurable pour une large majorité des patients. Son diagnostic est fortement évoqué devant une lymphocytose isolée supérieure à 5 G/l, évoluant depuis plus de 3 mois associée ou non à un syndrome tumoral révélé par des adénopathies périphériques ou une splénomégalie, conséquence de l'infiltration lymphocytaire diffuse. L'immuno-phénotypage lymphocytaire sanguin par cytométrie de flux confirme le diagnostic par l'évaluation du score de Matutes, supérieur ou égal à 4/5 et permet d'éliminer les autres causes de lymphocytose (1). Le myélogramme, la biopsie ostéo-médullaire ou ganglionnaire n'ont pas d'intérêt diagnostique. Les principales complications de la maladie sont l'insuffisance médullaire par envahissement, les infections bactériennes, virales ou opportunistes en partie secondaires à l'hypo-gammaglobulinémie, les manifestations auto-immunes type anémie ou thrombopénie, et le syndrome de Richter.

La LLC est une maladie dont l'évolution clinique est très hétérogène. Chez certains patients (environ un tiers), cette évolution peut être indolente, sans nécessiter de traitement avec uniquement une surveillance active. Alors que chez d'autres, la maladie peut nécessiter un traitement, voire même plusieurs lignes thérapeutiques, et dans un faible pourcentage de cas une évolution en syndrome de Richter correspondant à une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B.

L'*international workshop on CLL* de 2018 (IWCLL) considère qu'outre le stade clinique de Binet, l'âge, l'état général (score OMS), les comorbidités (fonction rénale en particulier pour l'utilisation de la fludarabine), les traitements antérieurs, la biologie moléculaire et la cytogénétique sont indispensables avant de prendre une décision (2-5). La présence d'anomalie du *TP53*, sous la forme d'une délétion 17p incluant le gène *TP53* et/ou de mutations du gène *TP53* représente actuellement le biomarqueur prédictif le plus puissant d'un caractère

réfractaire à l'immuno- chimiothérapie et une indication à une thérapie ciblée. La recherche de cette anomalie permet de définir les groupes de patients qui bénéficieront le plus de ces nouvelles molécules, et doit être en conséquence effectuée avant chaque instauration thérapeutique (6-9). Certaines mutations cytogénétiques plus classiquement retrouvées sont corrélées à un pronostic très favorable ; c'est le cas de la délétion 13q présente chez 25% des patients au diagnostic avec un taux de progression de moins de 1% par an, suivie par la présence de trisomie 12. La délétion 11q (mutation ATM), quant à elle, présente dans 10% des cas au diagnostic, et jusqu'à 30% à la rechute est associée à une survie sans progression plus péjorative, notamment après immunochemiothérapie (ICT) (2, 10). D'autres biomarqueurs potentiellement prédictifs, comme le caryotype (complexe par présence de trois anomalies ou plus), ou la présence de mutations spécifiques en NGS type *NOTCH1*, *SF3B1* ou *BIRC3* sont à l'étude, mais leur application en pratique clinique n'est pas encore clairement établie (11-13).

L'avènement des thérapies ciblées (inhibiteur de tyrosine kinase ou de BCL-2) a permis de rattraper le caractère péjoratif de ces anomalies cytogénétiques à l'ICT. Parmi celles-ci, l'ibrutinib a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2014 et est aujourd'hui un des traitements de référence de la LLC, en première ligne ou en rechute (14, 15) (*cf. tableau 1*). Il s'agit d'un inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase qui s'administre par voie orale. Les recommandations de traitement évoluent très rapidement au sein de la LLC, avec une part croissante des thérapies ciblées par rapport à l'ICT. Les recommandations actuelles du groupe FILO positionnent l'ibrutinib en première ligne de traitement en présence d'une anomalie *TP 53* ou en présence d'un statut non muté de *IGVH* chez les patients ne présentant pas d'anomalie *TP 53*. L'ibrutinib est également recommandé dès la première rechute symptomatique (16) (*cf. tableaux 2 et 3*). Le bénéfice thérapeutique peut néanmoins être restreint par les effets indésirables et les interruptions précoces ou l'inobservance qui en découlent. Fibrillation auriculaire (FA), complications hémorragiques et infectieuses, troubles musculo-squelettiques et digestifs, cytopénies sont les effets secondaires les plus fréquemment décrits (17-21). Ces effets secondaires justifient un dialogue entre différents intervenants, dont le cardiologue concernant le bilan pré thérapeutique et le suivi cardiaque. Le médecin traitant doit aussi être informé des potentiels effets indésirables et des interactions médicamenteuses nombreuses qui seront au mieux suivis par le pharmacien de proximité. Un suivi via une équipe de coordination infirmière est à ce titre souvent utile pour renforcer l'observance

thérapeutique, gérer les effets indésirables et améliorer la communication entre les différents professionnels (hématologue, pharmacien, médecin généraliste et cardiologue). Les interactions médicamenteuses, par le biais du cytochrome CYP3A4, sont susceptibles de jouer un rôle important dans la toxicité ; une conciliation médicamenteuse préalable avec un pharmacien est donc souhaitable (22).

L'ibrutinib est utilisé au sein du département d'hématologie depuis novembre 2014. Aussi, il nous est apparu important de réaliser une analyse en vraie vie d'une cohorte de patients atteints de LLC et traités par ibrutinib. Dans cette étude, nous nous attacherons notamment à décrire les survies globale et sans progression ainsi que les effets secondaires et leur gestion.

2-PATIENTS ET METHODES

2.1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude mono centrique rétrospective réalisée au sein du département d'hématologie clinique du CHU de Montpellier.

Les patients inclus dans cette étude rétrospective étaient atteints d'une LLC, définies selon les critères IWCLL de 2018 ou d'un lymphome lymphocytaire. Ils avaient tous reçu au moins 1 mois d'ibrutinib pour le traitement de la LLC en première ligne ou en rechute, entre novembre 2014 et avril 2020.

Ces patients ont été identifiés à partir d'un recueil de résultats d'immuno-phénotypage lymphocytaire sanguin par cytométrie en flux au laboratoire d'hématologie, ou de la confirmation anatomopathologique d'un lymphome lymphocytaire par biopsie ganglionnaire au CHU de Montpellier, d'une liste de patients atteints d'hémopathies malignes inclus dans la cohorte prospective du département d'hématologie clinique « HemoDiag », et d'une liste de suivi de coordination infirmière au sein du service d'hôpital de jour.

Les patients ayant reçu l'ibrutinib dans le cadre d'un essai clinique en association avec de l'ICT (rituximab-bendamustine ou obinutuzumab) ont été inclus dans la cohorte.

2.2 Données collectées

Les données collectées étaient les suivantes :

- Sur le plan clinique, la classification selon Binet au diagnostic, le sexe, l'âge.
- Sur le plan biologique, le taux de beta2microglobuline, le statut mutationnel *IGVH*, les anomalies caryotypiques, la recherche d'anomalie de *TP 53* en FISH et/ou en NGS au diagnostic puis lors de l'introduction de l'ibrutinib.
- Sur le plan thérapeutique, le nombre de lignes de traitements antérieurs (première ligne versus réfractaire/rechute), la raison d'introduction (passage stade B ou C, symptômes B, doublement des lymphocytes) et d'interruption/désescalade de posologie de l'ibrutinib (effets secondaires ou progression de la maladie), et l'efficacité thérapeutique selon les recommandations de l'IWCLL 2018 (4).

-Sur le plan de la tolérance, les effets secondaires de l'ibrutinib tels que : complications infectieuses, saignement, FA, arthro-myalgies, toxicités hépatique ou digestive, hypertension artérielle, selon le CTCAE V4 (23).

-Sur le plan de la réponse au traitement, la NFS, la taille des adénopathies, la présence ou non d'une hépatosplénomégalie. Etant donné qu'il s'agit d'une étude en vraie vie où le myélogramme n'est habituellement pas réalisé dans l'évaluation de la maladie en routine, les critères de réponse complète selon l'IWCLL 2018 ne pouvaient donc être remplis. Nous avons défini comme « réponse complète » les patients ayant obtenu une normalisation de l'hémogramme (avec une hémoglobine > 110 g/L, plaquettes > 100 G/L, PNN > 1.5 G/L et lymphocytes < 4 G/L) avec absence d'adénopathies de plus d'1,5 cm et absence d'hépatosplénomégalie.

La durée jusqu'à progression de la maladie était définie selon les critères de l'IWCLL 2018.

2.3 Analyses statistiques

Les méthodes statistiques utilisées pour cette étude étaient les tests du Chi 2 et de Fischer concernant l'analyse des variables qualitatives selon la ligne d'introduction de l'ibrutinib. La méthode de Kaplan Meyer a permis d'établir des courbes de survie globale et sans progression à 12 mois et 36 mois, avec un intervalle de confiance défini à 95%.

3-RESULTATS

3.1 Caractéristiques cliniques

Soixante et un patients ont été identifiés. L'âge médian au diagnostic de la LLC était de 62 ans, et 38 patients étaient de sexe masculin (62%). Plus de la moitié de la cohorte était classée Binet stade A (56% des patients) (*cf. tableau 4*). Le suivi médian est de 18 mois.

Cinq patients de la cohorte (8%) étaient inclus dans des essais cliniques. Dix-huit patients de la cohorte, soit 30% étaient suivis par une équipe infirmière de coordination, et 90% des patients mis sous ibrutinib n'ont pas présenté d'interaction médicamenteuse avec leur traitement habituel.

3.2 Caractéristiques cytogénétiques

Dix-neuf patients de la cohorte, soit 31% présentaient une délétion *17p* et/ou une mutation *TP53* juste avant l'introduction de l'ibrutinib. Vingt-trois pourcent des patients étaient porteurs d'une délétion *11q*, et 29% des patients présentaient une délétion *13q*. Une trisomie 12 était retrouvée chez 17% des patients de la cohorte, et 10% des patients étaient porteurs d'un caryotype complexe. A noter que les informations caryotypiques étaient indisponibles pour deux patients de la cohorte (*cf. tableau 4*).

3.3 Indication du traitement par ibrutinib et ligne de traitement

La raison d'introduction de l'ibrutinib a été documentée pour tous les patients ; passage à un stade B (55.7%) ou C (16.4%) de la classification de Binet, stade A avec doublement lymphocytaire inférieur à 6 mois (6.6%), apparition de symptômes B (16.4%). Trois cas (soit 4.9%) d'anémie hémolytique auto-immune cortico-résistante ont reçu par la suite la thérapie ciblée (*cf. tableau 4*).

Un peu plus d'un tiers (36%, soit 22 patients de la cohorte) a reçu de l'ibrutinib dès la première ligne, avec un suivi médian estimé à 18 mois, parmi lesquels 19 patients, soit 86%, étaient porteurs d'une délétion *17p* et/ou une mutation *TP53*. Sur les deux tiers restant de la cohorte, 21 patients ont bénéficié de l'ibrutinib en première rechute, 12 en deuxième rechute et 6 en troisième rechute. Sur l'ensemble des patients en rechute, 8 patients, soit 38% présentaient une anomalie *TP53*.

3.4 Réponse hématologique et survies

La qualité de la réponse a été appréciée à partir de l'examen clinique et de l'analyse de l'hémogramme. Les patients dits en réponse complète hématologique étaient ceux qui avaient normalisé leur numération lymphocytaire ($< 4 \text{ G/L}$) sans cytopénie (hémoglobine $> 110 \text{ g/L}$, plaquettes $> 100 \text{ G/L}$, PNN $> 1.5 \text{ G/L}$). Sur ces critères, 69% des patients étaient en rémission complète, après un temps médian de traitement de 6 mois [1-18].

Survie sans progression

La survie sans progression (SSP) de l'ensemble de la cohorte était à 87% à 1 an et de 68% à 3 ans (*cf. courbe 2*).

La SSP à 1 an était à 87% quel que soit la ligne d'introduction de l'ibrutinib. La SSP à 3 ans, en revanche, paraissait meilleure si l'ibrutinib était introduit à la rechute (73% vs 54%, $p=0.93$) par rapport au traitement de première ligne (*cf. courbe 3*), même si ce résultat n'était pas significatif.

La présence d'une anomalie *TP53* ne semble pas modifier la SSP à 1 an (86% pour les *del17p* mutés vs 87% pour les *del17p* non mutés), alors qu'à 3 ans, on observe une SSP bien meilleure pour les patients avec absence d'anomalie *TP53* (77%) par rapport aux patients avec anomalie *TP53* (37%, $p=0.45$) (*cf. courbe 4*), même s'il manque une significativité statistique.

On observe une différence majeure statistiquement significative de SSP en fonction la présence ou non d'un caryotype complexe (89 % vs 66% à 1 an, 86 % vs 0% à 3 ans, $p< 0.005$) (*cf. courbe 5*).

La présence d'une *del13q* (*cf. courbe 6*) ou d'une *del11q* (*cf. courbe 7*) ne modifient pas significativement la SSP dans notre cohorte de patients.

A noter, une absence de différence significative de la SSP à 1 an et à 3 ans en fonction du statut mutationnel *IGVH* (84% pour le statut *IGVH* muté vs 92% pour le statut non muté à 1 an, 73% vs 70 % respectivement à 3 ans, $p=0.18$)

Survie globale

La survie globale de la cohorte à 1 an puis à 3 ans est respectivement à 98% et à 91% (*cf. courbe 1*).

Au total, treize patients (21%) ont rechuté ou progressé, dans un délai médian de 9 mois [5-83], dont six sous la forme d'un syndrome de Richter. Cinq patients ont progressé alors qu'ils étaient toujours sous ibrutinib à la dose standard de 3 gélules par jour (*cf. tableau 4*).

On rapporte six décès, dont quatre liés à une défaillance multi viscérale dans un contexte d'évolution en syndrome de Richter réfractaire. Les deux autres patients sont décédés de complications infectieuses parmi lesquelles une grippe H1N1 associée à une aspergillose pulmonaire invasive et une pneumopathie hypoxémiante à *Pneumocystis jirovecii*.

3.5 Evènements indésirables reliés au traitement par ibrutinib

Concernant les complications imputables à l'ibrutinib, 36 patients de la cohorte soit 59% ont présenté au moins un effet secondaire de grade au moins égal à 1 selon le CTCAE et 14.8 % ont présenté un effet secondaire de grade au moins égal à 3. Les saignements ont été observés chez 20% des patients (10 patients sur 12 ont présenté un évènement hémorragique de grade inférieur ou égal à 2), des passages en FA et des arthro-myalgies chez 13% de la cohorte, 6.6% des patients ont présenté une toxicité digestive type diarrhée et 3.3% une toxicité hépatique (*cf. tableau 5*).

Un peu moins d'un tiers de la cohorte a été concerné par une complication infectieuse (*cf. tableau 5*). De manière intéressante, quatre cas d'infections opportunistes ont été observés : une pneumopathie avec uvéite à Cytomégalovirus, une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*, une aspergillose invasive pulmonaire, ou encore chez un patient, une prostatite associée à une méningite à *Cryptococcus neoformans*. En ce qui concerne l'infection à Cytomégalovirus, celle-ci est apparue au bout de 12 mois de traitement ; le patient était en 2^{ème} ligne thérapeutique et est aux dernières nouvelles vivant. Le patient ayant survécu après la méningite et la prostatite à *Cryptococcus neoformans*, a développé cette complication 3 mois après l'introduction d'ibrutinib prescrit en 3^{ème} ligne thérapeutique. Quant à la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*, le patient recevait l'ibrutinib en 1^{ère} ligne depuis 6 mois et est décédé de détresse respiratoire aiguë. Il en est de même concernant le patient avec l'aspergillose invasive pulmonaire, en 3^{ème} ligne thérapeutique, et ayant développé cette infection au bout de trois ans de traitement par ibrutinib.

3.6 Adaptation de la posologie de l'ibrutinib

Arrêt

Neuf patients ont arrêté le traitement par ibrutinib après un temps sous traitement médian de 6 mois [1-53]. Au total, sur les 9 patients, trois ont progressé avec un temps médian de 8 mois. Après analyse précise de ces cas, il est noté qu'un patient porteur d'une anomalie *TP53* a arrêté l'ibrutinib suite à un saignement de grade 4 (hématome compressif du psoas nécessitant une prise en charge chirurgicale d'urgence), puis a progressé dans le mois suivant l'arrêt du traitement sous la forme d'un syndrome de Richter et est rapidement décédé. Un autre patient, également porteur d'une anomalie *TP53* a arrêté l'ibrutinib suite à la survenue d'une infection disséminée à *Cryptococcus neoformans* et a progressé six mois après l'arrêt thérapeutique. Un patient non porteur d'une anomalie *TP53* a interrompu le traitement sur un tableau d'arthro myalgies grade III, mais sans rechute à 6 mois de l'arrêt. L'ibrutinib a été interrompu chez un patient avant la réalisation d'une allogreffe pour sa LLC *TP53* muté, en rémission complète. Il a rechuté deux ans après allogreffe. Un patient sans anomalie *TP53* a dû interrompre l'ibrutinib au bout de 6 mois de traitement devant la découverte d'un cancer gynécologique, sans progression de l'hémopathie à 8 mois de suivi. Les autres patients ont arrêté de leur propre volonté le traitement sans notifier de rechute à distance avec un suivi médian de 14 mois.

Diminution de posologie

Treize patients ont, quant eux, diminué la posologie d'ibrutinib. Au total sur les 13 patients, quatre ont progressé avec un temps médian de 17 mois. Un patient a eu sa posologie diminuée d'une gélule devant une toxicité hépatique. La réduction de dose a permis la correction des anomalies hépatiques, mais le patient a présenté une rechute 12 mois plus tard. Pour des arthro-myalgies grade II-III, trois patients ont bénéficié d'une réduction de dose de deux gélules sans amélioration des effets secondaires. Une rechute cytologique a été observée 4 mois et 24 mois plus tard pour deux patients. Un autre patient a progressé deux mois après la réduction de la dose d'ibrutinib de deux gélules secondaire à un hématome grade 3. A noter également que deux patients ont eu une posologie d'ibrutinib diminuée d'une gélule dans un contexte d'interaction médicamenteuse avec amiodarone initié pour une FA. L'autre étiologie de modification de dose pour l'un des deux patients était un contexte septique de pneumopathie bactérienne avec colite à *Clostridium difficile*, sans qu'il y ait d'interaction médicamenteuse présente.

4-DISCUSSION

Les résultats principaux de cette étude mono-centrique sont en corrélation avec ceux connus de la littérature. La survie globale (98% à 1 an, 91% à 3 ans) ainsi que la survie sans progression (87% à 1 an, 68% à 3 ans) de la cohorte sont très satisfaisantes, tout comme celles des deux premières études randomisées qui ont permis de démontrer la supériorité de l'ibrutinib par rapport à un bras standard, même si ce dernier restait critiquable. En premier lieu RESONATE, étude internationale, multicentrique de phase III a montré la supériorité en SG et SSP de l'ibrutinib en comparaison avec un anticorps anti CD 20 dans les LLC réfractaires et en rechute. Les résultats retrouvent en effet une SG à 12 mois de 90% dans le bras ibrutinib versus 81% dans le bras ofatumumab (15). RESONATE II est la deuxième grande étude multicentrique de phase III qui a également prouvé la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil pour les LLC naïves de traitement chez les patients de plus de 65 ans avec une SG à 24 mois de 98% dans le bras ibrutinib versus 85% dans le bras chlorambucil, et une SSP à 18 mois de 90% dans le bras ibrutinib versus 52% dans le bras chlorambucil. (14). Un recul à 8 ans sur la première étude non randomisée de phase Ib/II retrouve une SSP à 83% pour les LLC en première ligne et à 34% pour les LLC en rechute ou réfractaires (24).

Cette étude a également permis d'appuyer le pronostic péjoratif de certaines anomalies cytogénétiques notamment la présence d'une anomalie *TP53* et d'un caryotype complexe.

En effet, la courbe de SSP à 1 an des patients avec anomalie *TP53* semble superposable à celle des patients sans anomalie *TP53* (86% vs 87%) alors qu'avec un recul de 3 ans, une différence apparaît, avec une SSP de 77% pour les patients sans anomalie *TP53* contre seulement 37% chez les patients porteurs de l'anomalie. Malheureusement, le faible effectif de notre cohorte ne permet pas d'obtenir un résultat statistiquement significatif sur cette différence. Ces données qui suggèrent que, même sous ibrutinib et avec un recul suffisant la présence d'une anomalie *TP53* reste un facteur pronostic péjoratif, sont confirmées notamment dans l'étude RESONATE. En effet, l'analyse à 5 ans met en évidence une différence significative de SSP, non visible à 12 mois, entre les patients porteurs d'anomalie *TP53* et ceux non porteurs (18).

Quant au caryotype complexe défini par la présence de trois anomalies cytogénétiques ou plus (25), il signe un caractère de mauvais pronostic de la LLC au diagnostic ou à la rechute avec un fort taux de progression et de mortalité (2, 12). Dans notre cohorte, ces données sont confirmées avec une différence en SSP entre les patients avec caryotype complexe et les autres

visibles dès la première année de suivi (SSP à 1 an de 66% versus 87%) et devient, malgré le faible effectif, statistiquement significative à 3 ans avec une SSP de 0% chez les patients porteurs d'un caryotype complexe versus 86% chez les autres patients. La différence en survie globale est également significative ($p=0.00011$) avec un taux de décès de 100% chez les 6 patients porteurs d'un caryotype complexe à la fin du suivi.

Concernant la ligne de traitement, on retrouve dans notre cohorte une SSP non significative mais semblant supérieure pour les patients traités par ibrutinib en rechute par rapport aux patients traités en première ligne (73% vs 54% à 3 ans). Ces résultats sont contraires aux données de la littérature, où il est maintenant clairement admis que la SSP est d'autant plus longue que l'ibrutinib est utilisé tôt dans la stratégie thérapeutique. Par exemple, une SSP à 5 ans est estimée de 92% en première ligne vs 44% en rechute (21) ou encore l'analyse finale à 6 ans des patients inclus dans RESONATE montre respectivement une SSP non atteinte, de 67 mois, de 44 mois, de 33 mois et de 27 mois pour les patients en première, deuxième, troisième, quatrième ou cinquième rechute (26). Notre résultat s'explique par l'histoire d'obtention d'AMM et de remboursement de l'ibrutinib ; de 2014 à 2020 seuls les patients porteurs d'une anomalie *TP53* pouvaient bénéficier de l'ibrutinib en première ligne, leur conférant donc d'emblée un pronostic plus sombre que les patients en rechute, et renforçant, une nouvelle fois, le caractère plus péjoratif de ces patients dès la première ligne. Cette dernière donnée explique le taux particulièrement important de patients porteurs d'une anomalie *TP53* dès la première ligne dans notre cohorte, s'élevant à 86%, pour un taux attendu habituel de 5 à 10% maximum.

Même si la tolérance globale du traitement était bonne, il faut noter que 25 et 30% des patients de la cohorte ont dû baisser ou arrêter le traitement par ibrutinib devant la présence d'effets indésirables. Concernant l'arrêt du traitement, il est aujourd'hui établi que l'ibrutinib ne permet que peu -ou pas- d'obtention de réponse profonde avec maladie résiduelle indétectable (27), que l'arrêt définitif se solde quasi systématiquement par une reprise évolutive de la maladie (28, 29) et qu'un arrêt temporaire de plus de 7 jours augmente significativement le risque de rechute (30). Certains patients de notre cohorte ayant arrêté le traitement pour cause autre qu'une progression n'ont pas récidivé de leur maladie, parfois avec un recul relativement long depuis la date d'arrêt (jusqu'à 14 mois). Des données similaires sont retrouvées dans la littérature; dans l'étude ECOG ACRIN, on constate une absence de rechute

immédiate (temps médian de rechute à 22 mois depuis l'interruption thérapeutique) chez les patients ayant arrêté l'ibrutinib pour cause autre qu'une progression ou un décès (31). A noter cependant l'absence de patients porteurs d'une anomalie *TP53* dans cette étude. Une période d'observation rapprochée pourrait donc s'effectuer chez ces patients sans nécessité de réintroduction immédiate d'un traitement si absence de critère d'évolutivité, postulée sur l'hypothèse d'une progression lente de la maladie. A l'inverse, et comme bien décrit dans la littérature, certains patients vont progresser de façon très brutale à l'arrêt du traitement (32). Dans certains cas, il peut s'agir d'une transformation en syndrome de Richter, plus fréquente chez les patients porteurs d'une anomalie *TP53*, dont le pronostic est extrêmement péjoratif (6 patients de notre cohorte dont 4 porteurs d'une anomalie *TP53*) (33). Cet ensemble de situations amène donc dans tous les cas d'arrêt de traitement à une surveillance rapprochée des patients.

Concernant la baisse de posologie d'une ou de deux gélules, il est aujourd'hui admis qu'une telle adaptation posologique, surtout si elle n'est pas réalisée dans le premier mois, ne se solde pas par davantage de progression (34). Notamment, il a été montré que la saturation des récepteurs à l'ibrutinib obtenue après un mois de traitement à une dose unique et continue de 420 mg (soit trois gélules) quelque soient l'âge ou le poids est maximum, et qu'aucune rechute majorée n'est observée si la posologie venait à être baissée d'une ou de deux gélules au-delà de trente jours de traitement (35, 36). Dans notre cohorte, le faible effectif des patients, avec 4 cas de progression après 13 cas de diminution de posologie, ne permet pas de conclure sur ce point.

Plus spécifiquement, les épisodes de FA sous ibrutinib rapportés dans 13% des cas dans notre cohorte étaient en adéquation avec ceux observés dans d'autres études de « vraie vie » avec un taux de FA à 21% à 6 mois et une incidence croissante avec le temps (37-39). Ils sont cependant supérieurs à ceux des études (valeurs entre 8 et 10%), cette différence pouvant s'expliquer par la sélection stricte des patients inclus dans les essais cliniques. Cet effet secondaire aujourd'hui mieux appréhendé ne conduit plus à l'arrêt systématique de l'ibrutinib, mais à une gestion adaptée en concertation avec les cardiologues et à la mise en place éventuelle de traitement de type bêtabloquant et anticoagulants oraux directs (19, 40-43).

D'autres points sont à appuyer, notamment les infections opportunistes (IO) précédemment décrites. Sur les quatre patients ayant eu une IO, seul un patient avait une prophylaxie par bactrim et valaciclovir. Il n'existe pourtant pas de consensus international concernant cette prophylaxie anti-infectieuse (44, 45). Cependant, ce genre d'infections de l'immunodéprimé dans la littérature n'est pas si rare que cela sous ibrutinib. Quelques exemples d'infection à *Pneumocystis jirovecii* ont été décrits chez des patients porteurs de LLC naïves de traitement (46); l'intérêt d'une prophylaxie par bactrim peut donc se poser. De même, des cas d'aspergillose invasive à localisation cérébrale, accrus durant les trois premiers mois de traitement, suivis par des infections disséminées à *Cryptococcus neoformans* ont été rapportées (47-49). Il paraît malgré tout excessif d'introduire une prophylaxie antifongique pour chaque patient recevant de l'ibrutinib. En fonction des facteurs de risque d'immunodépression dont l'utilisation préalable d'une chimiothérapie par RFC, ce qui était le cas pour deux patients en question, l'indication d'un traitement prophylactique peut se discuter.

Il y a plusieurs biais dans cette étude. Bien sûr, le caractère rétrospectif implique un biais important d'information et de sélection. Le suivi en consultation dont le rythme peut différer d'un médecin à un autre ne permet pas un recueil homogène d'information à un temps t. Certaines informations sont manquantes, comme la date exacte du début d'une progression de la maladie, ou de la survenue d'un effet secondaire, ainsi que la cotation de celui-ci selon le CTCAE parfois approximative. L'étude en « vraie vie » ne comprend pas une évaluation précise de la maladie, avec absence de scanner et d'examen médullaire notamment, ne permettant pas de classer les réponses au traitement de façon stricte selon les critères de l'IWCLL. Par ailleurs, le faible effectif de notre cohorte explique que, même si des tendances sont visibles, peu de résultats soient statistiquement significatifs. Enfin, le recul est relativement court pour une maladie dont le taux de rechute reste relativement faible.

Au total, l'étude de notre cohorte de vraie vie, malgré un faible effectif et le caractère monocentrique, a confirmé les excellents résultats en terme de survie sans progression et de survie globale chez les patients atteints de LLC, en première ligne ou en rechute. Cette efficacité remarquable associée à une gestion ambulatoire a été à l'origine de la succession d'AMM obtenues par l'ibrutinib depuis 2014. Le traitement au long cours impose une stricte gestion des effets indésirables, notamment cardiovasculaires, de mieux en mieux appréhendés. Les patients avec anomalie *TP53* et surtout avec caryotype complexe restent aujourd'hui encore,

de plus mauvais pronostic, même si l'ibrutinib a permis d'en améliorer considérablement la survie.

5-PERSPECTIVES

L'ibrutinib et son arrivée en 2014 ont donc été un tournant majeur dans l'histoire de la LLC, avec des indications successives ; patients avec anomalie *TP53*, patients en rechute, puis première ligne non éligible à la chimiothérapie, et enfin tout patient première ligne. Au fur et à mesure de ces indications, la place de l'ICT s'est vue considérablement réduite. L'arrivée plus récente d'une deuxième thérapie ciblée, le venetoclax, inhibiteur de BCL2, souvent utilisé en association avec un anticorps monoclonal anti CD20, offre une alternative thérapeutique à l'ibrutinib (50, 51). Son AMM permettant une utilisation en première ligne (non encore remboursée) et en rechute, a encore participé à la diminution de place de la chimiothérapie au sein des algorithmes de traitement de la LLC, voire pour certains, a signé la fin de la chimiothérapie dans cette indication. Le recul sur ces deux thérapies ciblées nous montre que, malgré un très bon pronostic et des SSP excellentes, le maintien au long cours de l'ibrutinib, nécessaire à la réponse, est parfois difficile et les progressions secondaires au venetoclax visibles avec le temps, vont imposer de nouveaux besoins thérapeutiques. Par ailleurs, même s'ils sont bien supérieurs à la chimiothérapie, ces traitements n'ont pas permis de gommer totalement le mauvais pronostic des patients avec cytogénétique défavorable (52). Des combinaisons de traitement par ibrutinib venetoclax peuvent s'avérer intéressantes. Ces possibles stratégies sont actuellement évaluées dans le cadre d'essais thérapeutiques (53). L'intérêt est double : obtenir une meilleure efficacité avec un traitement à durée fixe ou encore guidée par la maladie résiduelle.

6-BIBLIOGRAPHIE

1. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994;8(10):1640-5.
2. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
3. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):149-55.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
5. International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90.
6. Bucchieri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol*. 2018;97(12):2269-78.
7. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, Jager U, Pospisilova S, Rosenquist R, et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018;103(12):1956-68.
8. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2223-9.
9. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-9.
10. Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(8):1403-12.
11. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, Davis Z, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol*. 2014;89(3):249-55.
12. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-16.

13. Mansouri L, Cahill N, Gunnarsson R, Smedby KE, Tjonnfjord E, Hjalgrim H, et al. NOTCH1 and SF3B1 mutations can be added to the hierarchical prognostic classification in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(2):512-4.
14. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37.
15. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
16. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere*. 2020;4(5):e473.
17. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
18. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031-42.
19. Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1491-500.
20. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018;180(5):666-79.
21. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9.
22. Finnes HD, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Kenderian SS, Bowen DA, et al. Pharmacovigilance during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(6):1376-83.
23. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009(U.S. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES).
24. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3918-27.
25. An international system for human cytogenetic nomenclature (1978) ISCN (1978). Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. *Cytogenet Cell Genet*. 1978;21(6):309-409.

26. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-63.
27. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
28. Forum UC. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica*. 2016;101(12):1563-72.
29. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1409-18.
30. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood*. 2017;129(19):2612-5.
31. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
32. Hampel PJ, Ding W, Call TG, Rabe KG, Kenderian SS, Witzig TE, et al. Rapid disease progression following discontinuation of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia treated in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(11):2712-9.
33. Ding W. Richter transformation in the era of novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):256-63.
34. Ahn IE, Basumallik N, Tian X, Soto S, Wiestner A. Clinically indicated ibrutinib dose interruptions and reductions do not compromise long-term outcomes in CLL. *Blood*. 2019;133(22):2452-5.
35. Chen LS, Bose P, Cruz ND, Jiang Y, Wu Q, Thompson PA, et al. A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132(21):2249-59.
36. Mato AR, Timlin C, Ujjani C, Skarbnik A, Howlett C, Banerjee R, et al. Comparable outcomes in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients treated with reduced-dose ibrutinib: results from a multi-centre study. *Br J Haematol*. 2018;181(2):259-61.
37. Baptiste F, Cautela J, Ancedy Y, Resseguier N, Aurran T, Farnault L, et al. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib. *Open Heart*. 2019;6(1):e001049.
38. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-9.

39. Ysebaert L, Quinquenel A, Bijou F, Ferrant E, Michallet AS, French Innovative Leukemia Organization CLLg. Overall survival benefit of symptom monitoring in real-world patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib: a FiLO group study. *Eur J Cancer*. 2020;135:170-2.
40. Fiche pharmacovigilance ibrutinib 2019(Société française de pharmacie oncologique).
41. Chai KL, Rowan G, Seymour JF, Burbury K, Carney D, Tam CS. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(12):2811-4.
42. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):835-47.
43. Thompson PA, Levy V, Tam CS, Al Nawakil C, Goudot FX, Quinquenel A, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Br J Haematol*. 2016;175(3):462-6.
44. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019;33(4):844-62.
45. Zinzani PL, Rambaldi A, Gaidano G, Girmenia C, Marchetti M, Pane F, et al. Infection control in patients treated for chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib or idelalisib: recommendations from Italian society of hematology. *Leuk Res*. 2019;81:88-94.
46. Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M, Tian X, Wiestner A, Gea-Banacloche J. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood*. 2016;128(15):1940-3.
47. Arthurs B, Wunderle K, Hsu M, Kim S. Invasive aspergillosis related to ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Respir Med Case Rep*. 2017;21:27-9.
48. Baron M, Zini JM, Challan Belval T, Vignon M, Denis B, Alanio A, et al. Fungal infections in patients treated with ibrutinib: two unusual cases of invasive aspergillosis and cryptococcal meningoencephalitis. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(12):2981-2.
49. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(17):1955-9.
50. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77.

51. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20.
52. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121(20):3612-21.
53. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Munoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2722-9.

7-ANNEXES

Tableau 1

Ibrutinib LLC

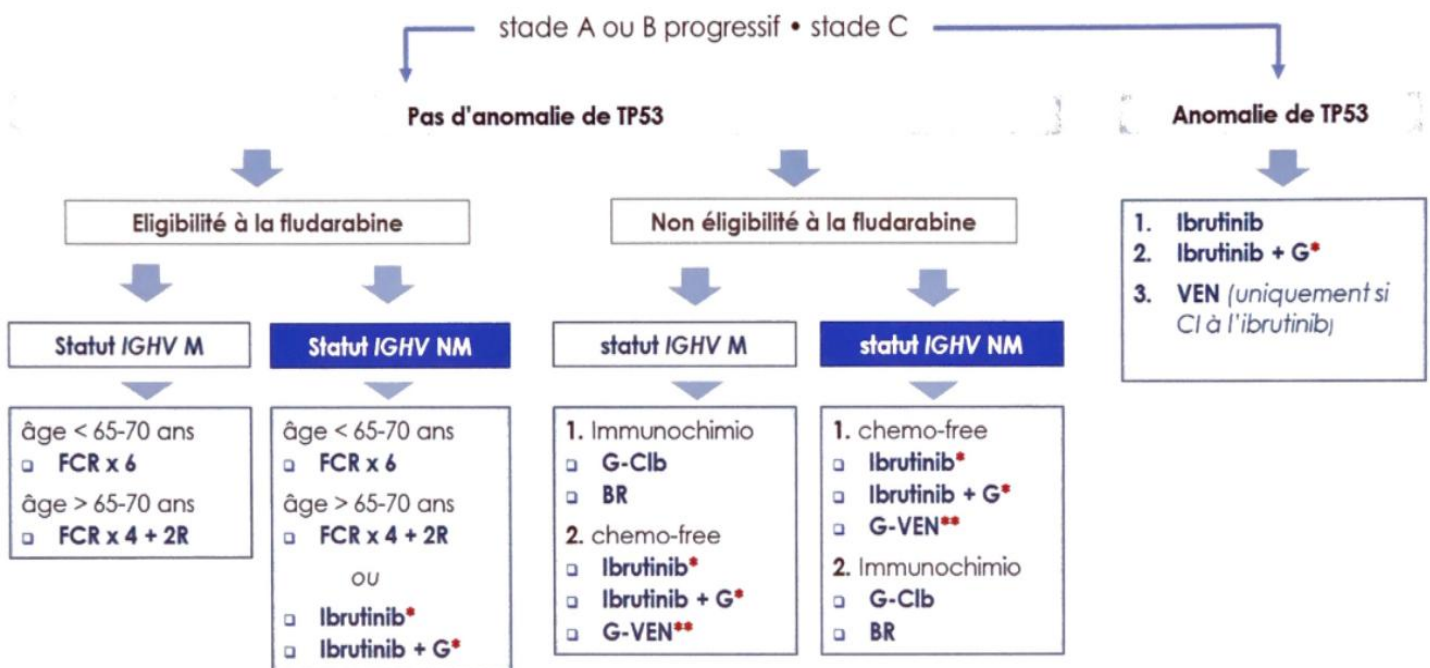
LIBELLE	INDICATIONS CONSIDEREES	Date avis HAS	SMR/ASMR	PRISE EN CHARGE
LLC R/R 1L del17p	- indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015 I + BR 13/09/2017	LLC R/R monothérapie SMR important ASMR III LLC 1L del17p monothérapie SMR important ASMR III Pas de demande d'inscription de I + BR association non remboursable et non agréée aux Coll	GHS Pas de dde d'inscript° pour I+BR
LLC 1L	en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités	08/02/2017	LLC 1L* SMR impt - ASMR V LLC 1L** : SMR insuffisant	
	en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités et non éligibles à un traitement à base de fludarabine pleine dose	20/03/2020	LLC 1L* Monothérapie SMR important - ASMR IV	JO en attente
	en association à obinutuzumab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traités	20/03/2020	LLC 1L : SMR insuffisant	-

* Patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose
 ** Patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose

Le CP = complément de gamme => pas de modifications ASMR (Avis CT [4/03/2020](#))

Tableau 2

Recommandations FILO 1ere ligne



* non remboursé dans cette indication

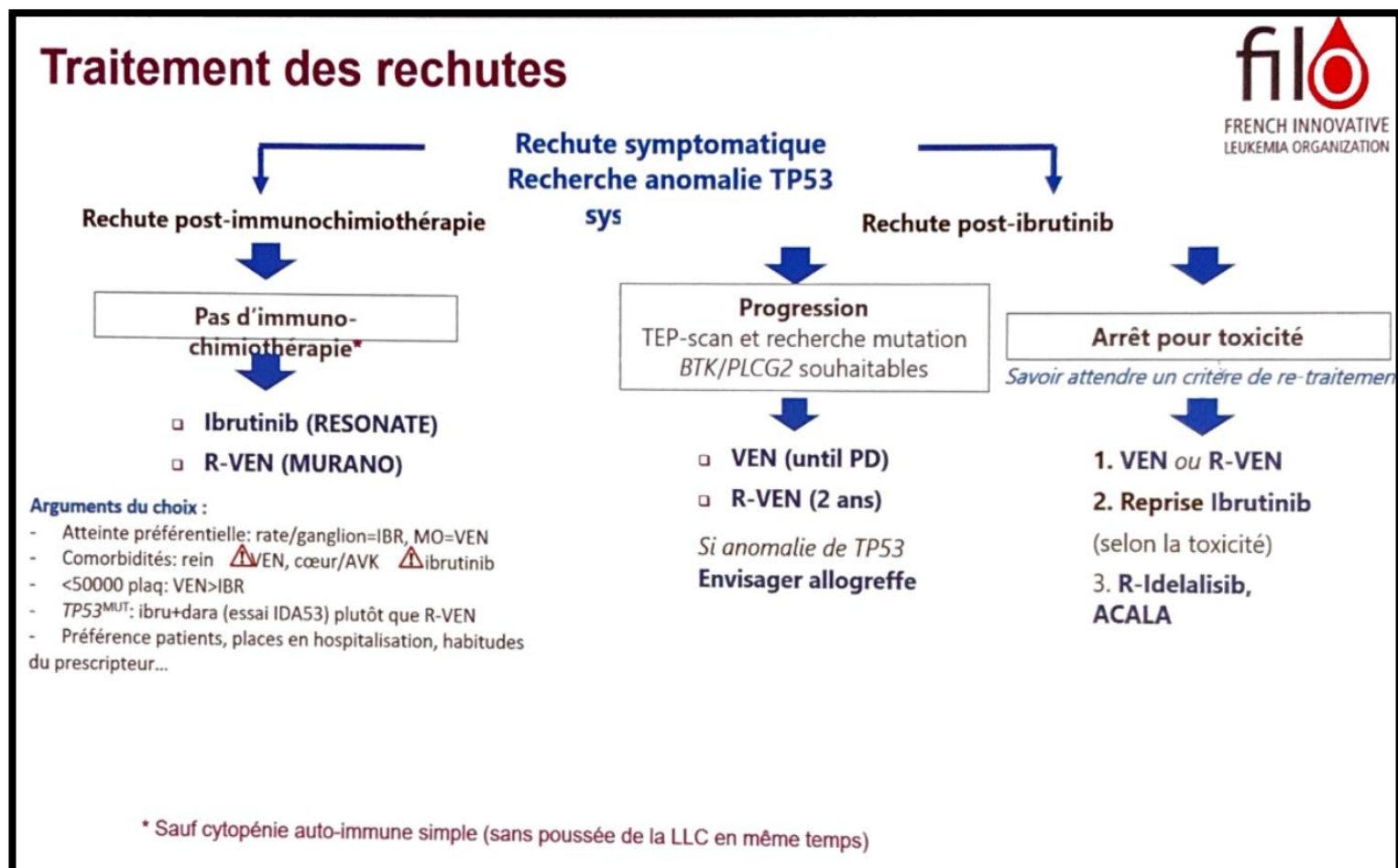
** sous réserve d'obtention d'une AMM puis d'un prix

17

AD | SEP 2019

Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Hemasphere. 2020;4(5):e473.

Tableau 3



Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Hemasphere. 2020;4(5):e473.

TABEAU DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC ET SOUS IBRUTINIB
(tableau 4)

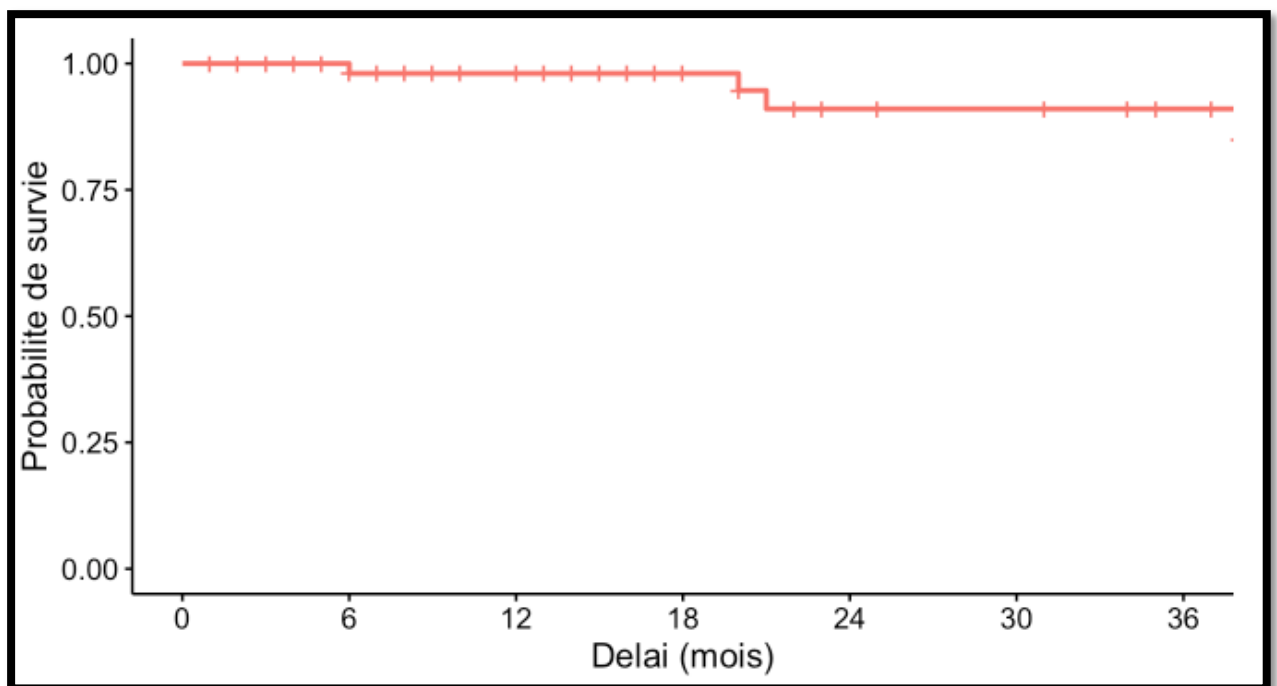
	N=61	
<i>AGE médiane (années)</i>	62	(40-84)
<i>SEXE MASCULIN, n (%)</i>	38	(62)
<i>STADE DE BINET DIAGNOSTIC, n (%)</i>		
A	34	(56)
B	16	(26)
C	11	(18)
<i>ANOMALIE TP53 DIAGNOSTIC, n (%)</i>		
Muté	6	(9.8)
Non muté	55	(90.2)
<i>ANOMALIE TP53 INTRODUCTION IBRUTINIB, n (%)</i>		
Muté	19	(31)
Non muté	42	(69)
<i>STATUT MUTATIONNEL IGVH DIAGNOSTIC, n (%)</i>		
Muté	18/39	(30)
Non muté	21/39	(34)
<i>CARYOTYPE INTRODUCTION IBRUTINIB, n (%)</i>		
Normal	8/59	(13.5)
Délétion 11q	14/59	(23.7)
Délétion 13q	17/59	(28.8)
Trisomie 12	10/59	(16.9)
Caryotype complexe	6/59	(10.1)

Autres anomalies (SF3B1, del14q...)	4/59	(6.7)
NOMBRE DE TRAITEMENT ANTERIEUR (médiane)	1	(0-4)
DELAI INTRODUCTION IBRUTINIB (mois)	52	(1-182)
MOTIF INTRODUCTION IBRUTINIB, n (%)		
Stade B	34	(55.7)
Stade C	10	(16.4)
Symptômes B	10	(16.4)
Doublement des lymphocytes	4	(6.6)
Autres (AHAI)	3	(4.9)
DELAI REPONSE IBRUTINIB (mois)	6	(1-18)
REPONSE IBRUTINIB, n (%)		
Réponse complète	42	(69)
Réponse partielle	19	(31)
DECES, n (%)		
OUI	6	(9.8)
Avec rechute	4	(6.6)
PROGRESSION, n (%)		
OUI	13	(21.3)
Dont RICHTER	6	(9.8)
SUIVI COORDINATION IDE, n (%)		
OUI	18	(30)
NON	43	(70)

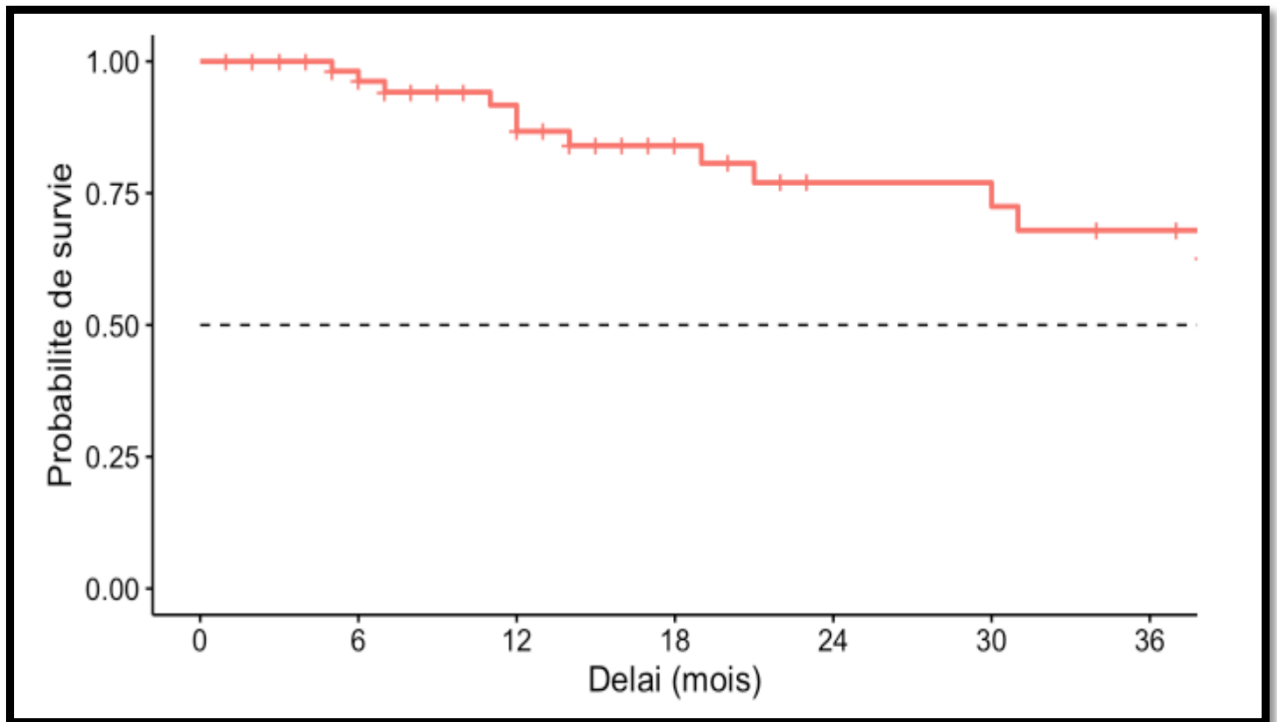
TABEAU DES EFFETS SECONDAIRES SELON LE CTCAE SOUS IBRUTINIB (tableau 5)

	GRADE < OU EGAL 2	GRADE > OU EGAL 3
<i>INFECTIONS n=18 (30%)</i>		
<i>Bactérienne</i>	11	2
<i>Virale</i>	1	1
<i>Mycologique</i>	1	2
<i>SAIGNEMENT n=12 (20%)</i>	10	2
<i>ARTHROMYALGIES n=8 (13%)</i>	6	2
<i>HEPATIQUE n=2 (3.3%)</i>	2	0
<i>DIGESTIVE n=4 (6.6%)</i>	4	0
<i>CARDIAQUE (FA) n=8 (13%)</i>	8	0

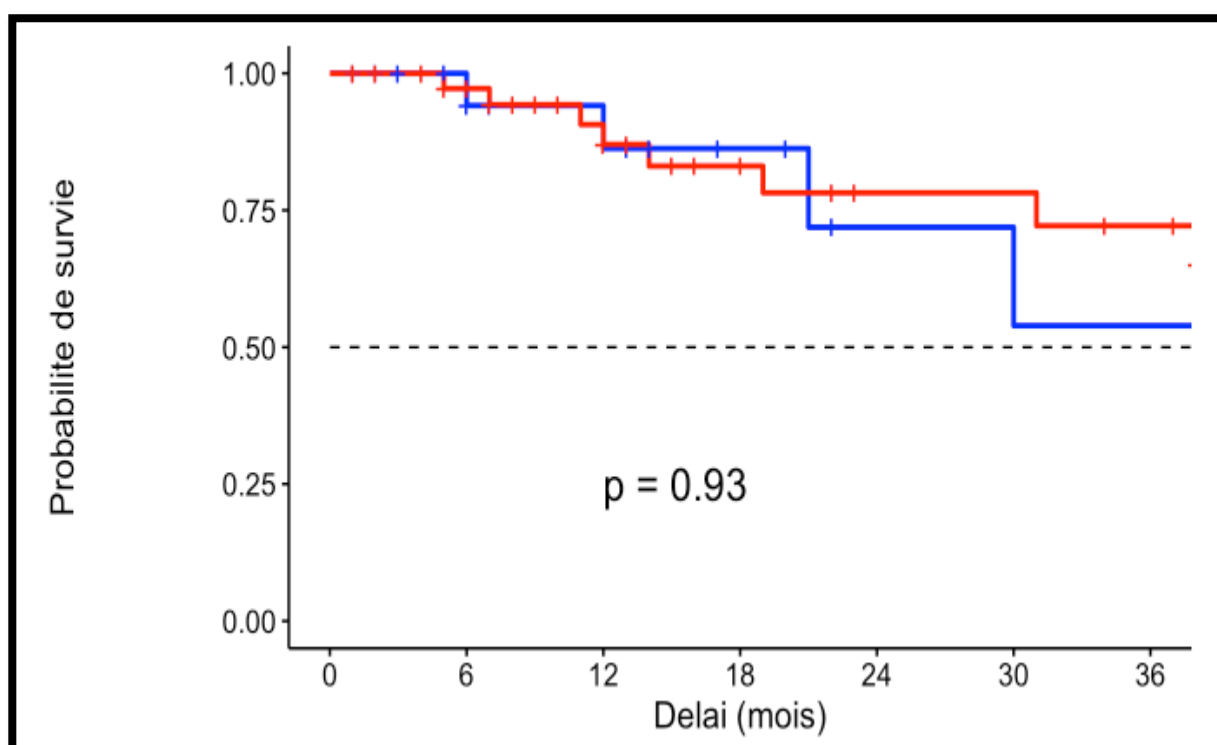
Survie globale (courbe 1)



Survie sans progression (courbe 2)



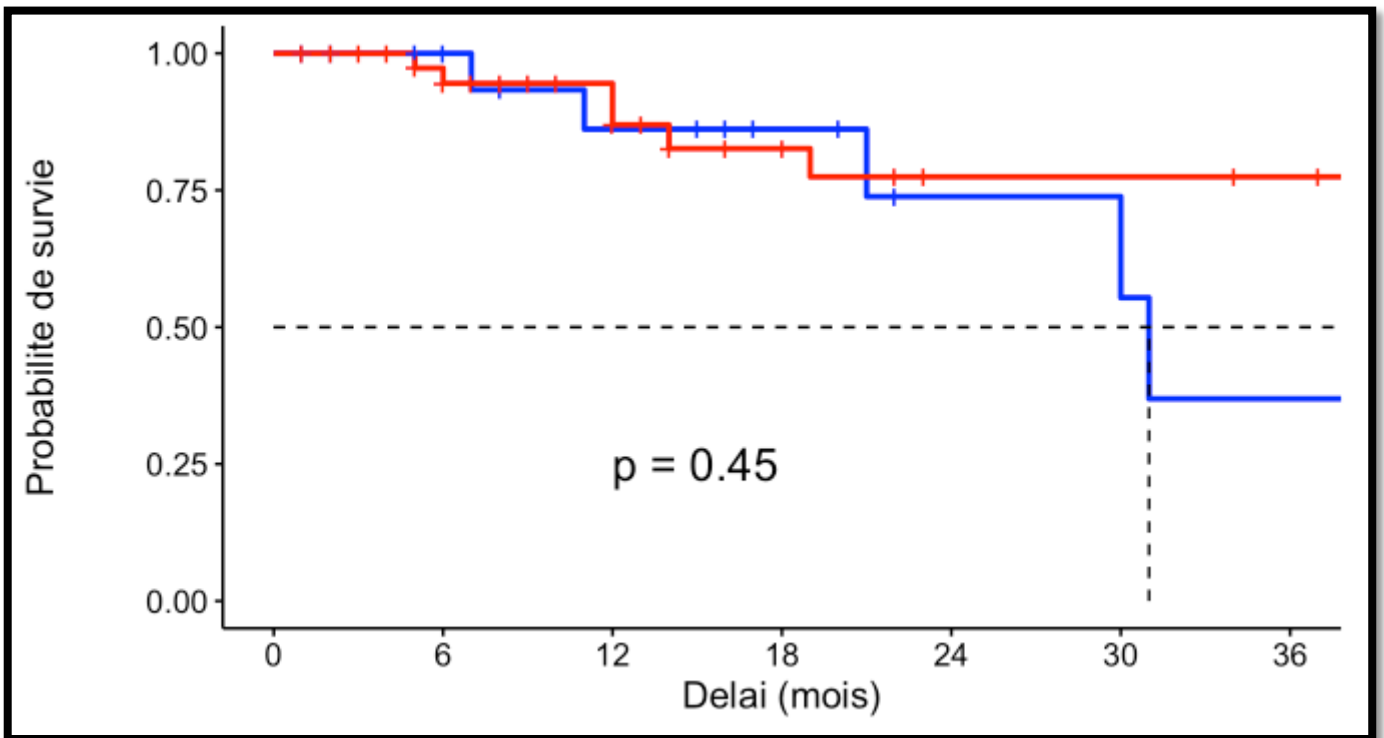
Survie sans progression selon la ligne d'introduction de l'ibrutinib (courbe 3)



Courbe bleue : première ligne

Courbe rouge : rechute

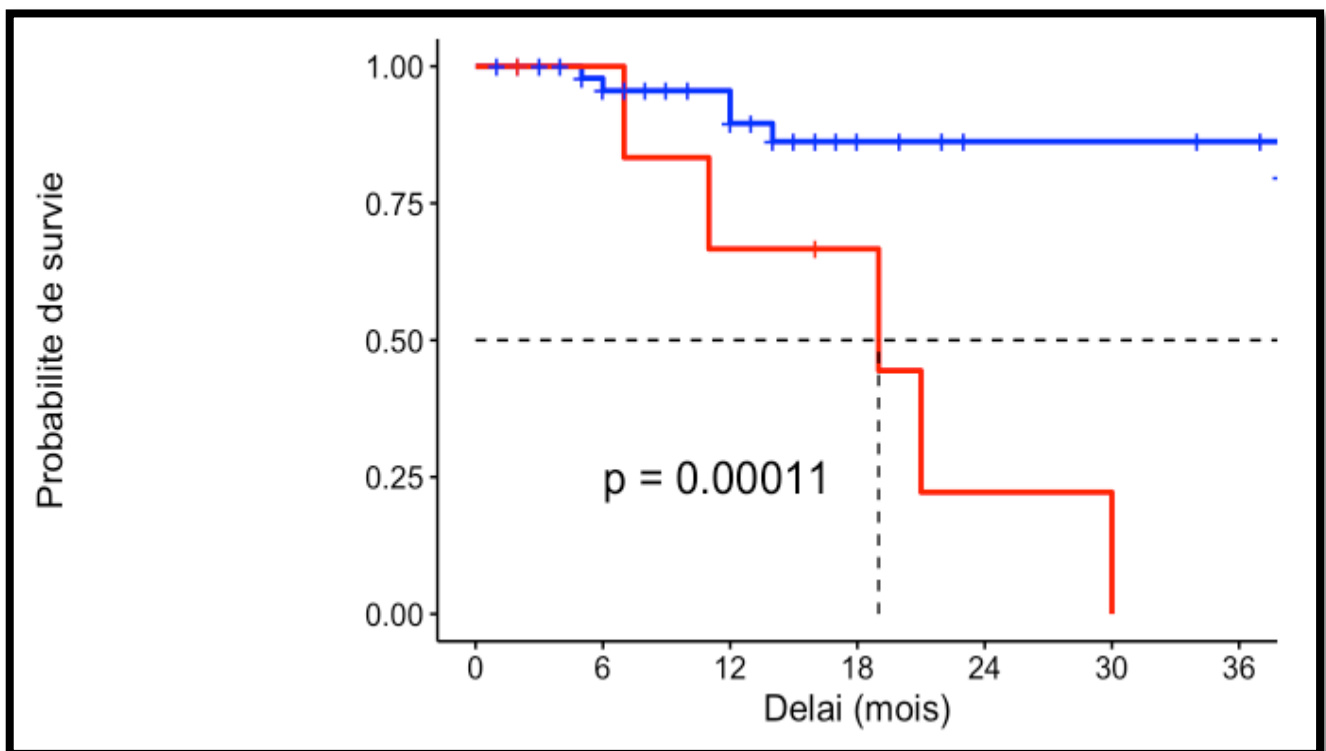
Survie sans progression selon le statut mutationnel *del17p/TP53* (courbe 4)



Courbe bleue : statut muté

Courbe rouge : statut non muté

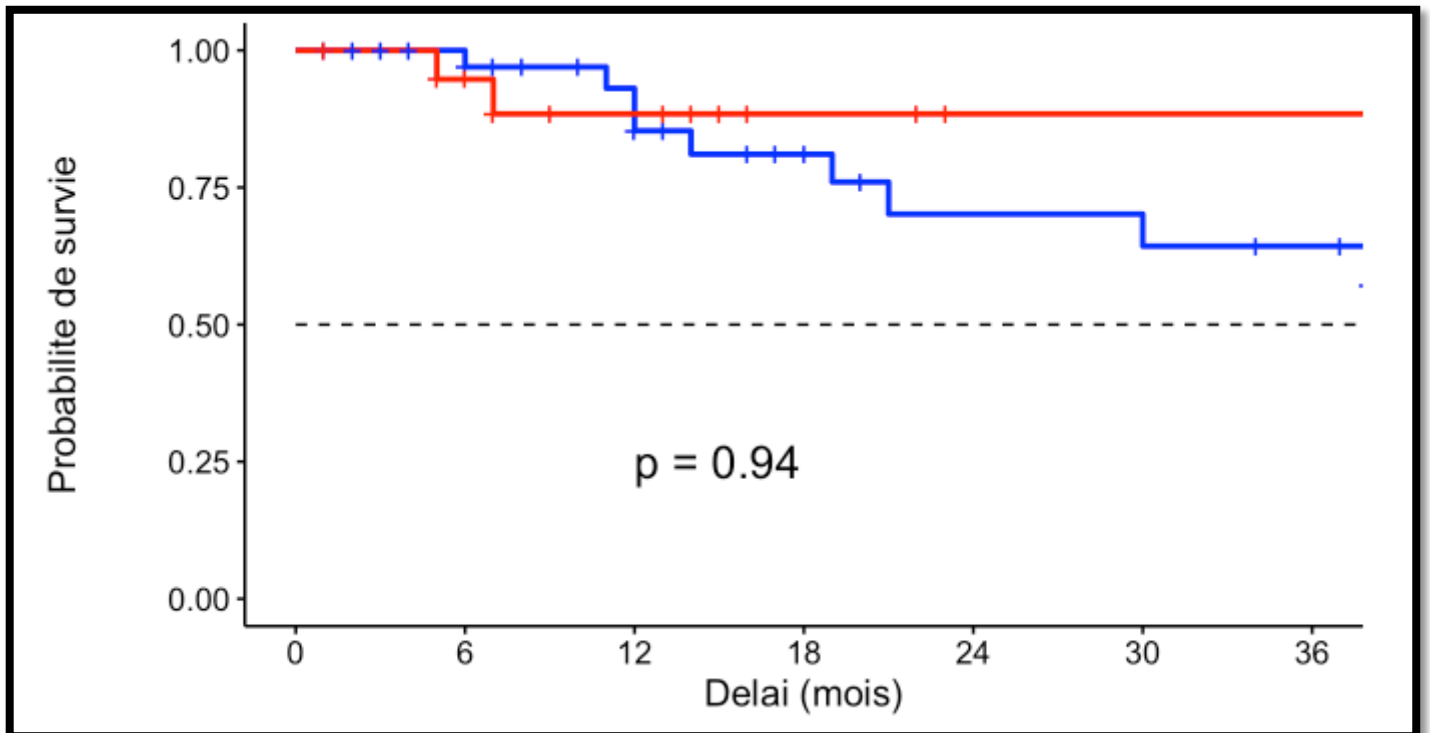
Survie sans progression selon le statut du caryotype (complexe ou non) (courbe 5)



Courbe bleue : caryotype non complexe

Courbe rouge : caryotype complexe

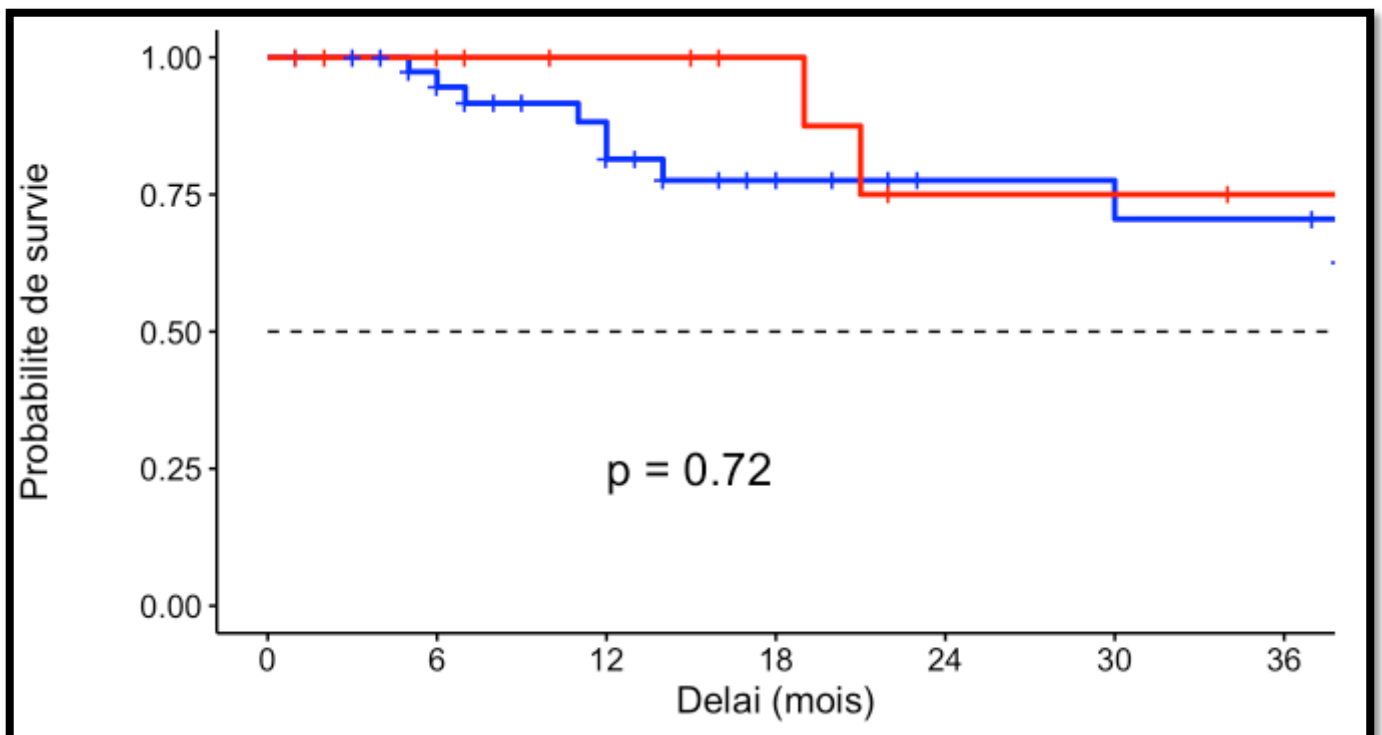
Survie sans progression selon le statut mutationnel *del13q* (courbe 6)



Courbe bleue : statut non muté

Courbe rouge : statut muté

Survie sans progression selon le statut mutationnel *del11q* (courbe 7)



Courbe bleue : statut non muté

Courbe rouge : statut muté

8-SERMENT

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Introduction : Ibrutinib, inhibiteur de tyrosine kinase, est un des traitements de référence de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en première ligne ou en rechute. La cytogénétique, notamment la recherche d'une anomalie *TP53*, est fondamentale pour le pronostic de la maladie ainsi que pour la décision thérapeutique. Notre travail est une expérience de vraie vie de survie globale et sans progression, ainsi que des effets secondaires et leurs gestions chez des patients atteints de LLC traités par ibrutinib.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique, incluant des patients au diagnostic de LLC, recevant un traitement par ibrutinib en première ligne ou en rechute de novembre 2014 à avril 2020.

Résultats : Au total, 61 patients ont été inclus. La médiane d'âge était de 62 ans, et le suivi médian de 18 mois. La survie globale et sans progression à 1 an étaient respectivement de 98%/91% et à 3 ans de 87%/68%. Vingt-deux patients, soit 36% de la cohorte, ont eu l'ibrutinib en première ligne dont 19 patients, soit 86%, présentaient une anomalie *TP53*. L'ensemble des patients porteurs d'un caryotype complexe (6 au total) étaient tous décédés à 3 ans. Plus de la moitié de la cohorte a présenté un effet secondaire de grade supérieur ou égal à 1, en majorité saignement ou fibrillation auriculaire. Un peu moins d'un quart de la cohorte a diminué ou arrêté l'ibrutinib. La rechute a été constatée chez treize patients, soit 21% de la cohorte.

Conclusion : Malgré des taux de survies globale et sans progression excellents, cette étude a confirmé le caractère péjoratif de la présence d'une anomalie *TP53*, mais surtout celle du caryotype complexe dans la LLC. Une adaptation posologique est nécessaire quant à la gestion des effets indésirables imputables à l'ibrutinib.

Mots clés : Leucémie lymphoïde chronique, ibrutinib, vraie vie, anomalie *TP53*, caryotype complexe, fibrillation auriculaire, infections opportunistes, adaptation posologique